



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

### **Tuberculose pulmonar resistente: novos conceitos**

Juan José Rachadell Pereira

---

**Fevereiro'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

### **Tuberculose pulmonar resistente: novos conceitos**

Juan José Rachadell Pereira

**Orientado por:**

Prof.<sup>a</sup> Dra. Fátima Rodrigues

---

**Fevereiro'2017**



**Resumo:**

Embora a tuberculose não seja uma doença recente, com descrições em várias sociedades antepassadas, o seu impacto na sociedade continua a ser elevado, tendo contribuído para mais de 1,5 milhões de mortes apenas em 2014. A descoberta de terapêutica dirigida às micobactérias é relativamente recente, remontando ao século passado e, desde então, foram desenvolvidos poucos fármacos novos para combater esta epidemia. A par com o seu surgimento, são comuns relatos de resistência, especialmente com os regimes de monoterapia. A multirresistência já não é nova e, desde a década de 90, que a Organização Mundial de Saúde iniciou a criação de diretivas, estratégias e comités com o objetivo de reduzir a prevalência e mortalidade da tuberculose e aumentar o acesso à terapêutica, bem como o controlo adequado da sua toma para evitar a criação de novas resistências. A meta ambiciosa para 2050 é a eliminação da doença como problema de saúde pública.

A existência de definições universais, como das tuberculoses multirresistentes e extensivamente resistentes, permite coerência na comparação dos dados recolhidos pelos vários programas nacionais de tuberculose, bem como utilidade operacional no diagnóstico e na terapêutica da doença, contribuindo para alterar ativamente o prognóstico dos doentes. Com o recente aparecimento dos conceitos de tuberculose extremamente resistente e tuberculose totalmente resistente, torna-se necessário que estes sejam revistos e avaliados e a sua utilidade seja validada.

A manutenção de uma taxa de incidência elevada e do número de mortes causadas em alguns países, e em especial a associação com a síndrome de imunodeficiência humana adquirida, faz com que a tuberculose permaneça um desafio médico global, bem como um peso significativo a nível financeiro e social, com o qual continuamos a ter que lidar diariamente.

**Palavras-chave:** multirresistência ▪ tuberculose extensivamente resistente ▪ síndrome de imunodeficiência humana adquirida ▪ tuberculose extremamente resistente ▪ tuberculose totalmente resistente

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

**Abstract:**

Having been described by ancient civilizations, tuberculosis is not a recent disease, nevertheless it still has a significant impact on our society today, having claimed 1,5 million lives only in 2014. Mycobacterial directed therapy is relatively recent and, after its discovery in the last century, very few new drugs have been developed to fight this epidemic. Drug resistance cases have been reported ever since the first treatment regimens were developed and has since been associated with monotherapy. Multiresistance is also not a new concept, having been reported since the 90s and leading the World Health Organization to the development of policies, strategies and committees to reduce the prevalence and mortality rate of tuberculosis, as well as expand the access to drugs and control their administration to prevent further creation of resistance. The ambitious goal for 2050 is to eliminate the disease as a public health problem.

The existence of universally accepted definitions, like those of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, enables national tuberculosis programs to coherently compare data and effectively operationalize the diagnostic and treatment strategies for this disease, ultimately improving patient care. With the recent appearance of new concepts like extremely resistant and totally resistant tuberculosis it is necessary to revise and evaluate them to validate their utility.

The ongoing high incidence and mortality rate of tuberculosis in some settings, especially when associated to acquired immune deficiency syndrome, make it a disease with a significant social and economic impact and a global medical challenge which we must still strive to overcome today.

**Key words:** multiresistance ▪ extensively resistant tuberculosis ▪ acquired immune deficiency syndrome ▪ extremely resistant tuberculosis ▪ totally resistant tuberculosis

## Índice

Lista de abreviaturas .....	1
Introdução .....	3
Perspetiva histórica .....	4
Mecanismos de resistência em <i>M. tuberculosis</i> .....	6
Como chegamos à situação atual .....	7
Definições atuais .....	9
Tuberculose Multirresistente e Extensivamente Resistente.....	11
Diagnóstico.....	13
Tratamento e prognóstico.....	14
Tuberculose resistente e vírus da imunodeficiência humana.....	18
Tuberculose Extremamente Resistente e Totalmente Resistente.....	19
Perspetiva nacional .....	22
Conclusão.....	24
Agradecimentos .....	25
Referências.....	25

### **Lista de abreviaturas**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Am – Amicacina

Amx – Amoxicilina

Bdq – Bedaquilina

CDC – “Centers for Disease Control and Prevention”

Cfz – Clofazimina

Cin – Cilastatina

Clr – Claritromicina

Clv – Clavulanato

Cm – Capreomicina

Cs – Cicloserina

DGS – Direção-Geral da Saúde

Dlm – Delamanida

E – Etambutol

Eto – Etionamida

Flqs - Fluoroquinolonas

Gfx – Gatifloxacina

H – Isoniazida

H<sup>h</sup> – Isoniazida em doses elevadas

Ipm – Imipenem

Km – Canamicina

Lfx – Levofloxacina

Lzd – Linezolida

MDR-TB – Tuberculose Multirresistente

Mfx – Moxifloxacina

Mpm – Meropenem

Ofx – Ofloxacina

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PAS – Ácido Paraminossalicílico

Pto – Protionamida

R – Rifampicina

Rfb – Rifabutina

Rfp – Rifapentina

S – Streptomicina

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TARVc – Terapêutica Antirretroviral Combinada

TB – Tuberculose

TB-VIH – Coinfecção Tuberculose – Vírus da Imunodeficiência Humana

Tcz – Tioacetazona

TDR-TB – Tuberculose Totalmente Resistente

Trd – Terizidona

USD - Dólar Americano

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

XDR-TB – Tuberculose Extensivamente Resistente

XXDR-TB – Tuberculose Extremamente Resistente

Z – Pirazinamida





## **Introdução**

Em 2014 a Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou 1,5 milhões de mortes por tuberculose (TB), com 140000 dessas em crianças e 890000 e 480000 dessas em adultos do sexo masculino e feminino, respectivamente, levando esta patologia a figurar como uma das principais causas de morte a nível global, a par com a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) [1].

O ano de 2015 representou um ponto crítico na batalha contra a TB, marcando o fim do prazo estabelecido para o cumprimento dos objetivos traçados em 2000 pela Organização das Nações Unidas (ONU) – os “Millennium Development Goals” – e a transição para a nova era dos “Sustainable Development Goals”. Esta mudança permitiu à OMS a progressão de uma estratégia “Stop TB” – diminuir a incidência – para a “End TB” – eliminar a doença [1]. Até à implantação dos novos objetivos, foi possível travar e iniciar uma reversão na incidência da tuberculose [2], com 43 milhões de vidas salvas entre 2000 e 2014 [1]; isto representa uma queda de 47% na mortalidade da TB desde 1990 [1].

Não obstante, a atual taxa de redução anual da incidência global de tuberculose – 2% – não se tem demonstrado rápida o suficiente para permitir o fim desta epidemia num futuro próximo. Neste momento estima-se a existência de um reservatório de 2 bilhões de indivíduos infetados com TB latente que sustentam a epidemia global [2].

O combate contra a tuberculose já superou muitos obstáculos para que se chegasse ao panorama dos dias de hoje, mas novos desafios têm surgido na tentativa de controlar e erradicar esta patologia. Uma história de sucessos e erros no tratamento farmacológico da doença e os recentes relatos de casos de TB intratável, colocam a resistência à terapêutica entre uma das maiores prioridades a abordar atualmente.

Com este trabalho, pretende-se uma revisão das definições atuais da tuberculose multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB), assim como a sua história e o recente surgimento dos novos conceitos de tuberculose extremamente resistente (XXDR-TB) e tuberculose totalmente resistente (TDR-TB), na esperança de que novas denominações universais venham a ganhar relevância operacional no futuro.

## Perspetiva histórica

As origens do género *Mycobacterium* remontam ao período Jurássico, estimando-se que estas bactérias existam há mais de 150 milhões de anos [3]. Evidências genéticas apontam para a existência de um progenitor da espécie *Mycobacterium tuberculosis* em África há pelo menos 3 milhões de anos, que poderá ter infetado os homínídeos primitivos que habitavam essa região e potencialmente causado os primeiros casos de tuberculose [4].

A doença, nas suas várias formas, tem vindo a atormentar sucessivas civilizações ao longo da história da humanidade, desde os antigos retratos egípcios artísticos da doença, confirmados após análise anatomo-patológica [5] e genética de múmias com mais de 5000 anos [6], até à sua referência na Bíblia, através da palavra hebraica “schachepheth”, que lhe atribuía o significado de doença “devastadora” [7]. Já na Grécia clássica, a TB adotou a denominação de “Phthisis” e as suas características clínicas foram descritas e registadas por Hipócrates [8], tendo desde muito cedo a doença despertado o interesse das comunidades científica e médica. O primeiro caso de TB descrito em Portugal parece ter sido o da Madre Abadessa do Mosteiro de Jesus, em Aveiro, que terá sido responsável pelo contágio da Infanta Santa Joana em 1481 [9].

No entanto, a natureza infecciosa da tuberculose apenas foi sugerida em 1790 por Benjamin Marten [10] e demonstrada em 1865 por Jean-Antoine Villemin [8]. A 24 de Março de 1882, Herman Heinrich Robert Koch realizou, frente à “Berlin Physiological Society”, a sua famosa apresentação “Die Aetiologie der Tuberculose”, durante a qual introduziu os seus postulados, que lhe valeram o Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1905 e que constituem ainda hoje bases fundamentais para o entendimento da etiologia da tuberculose e da generalidade das doenças infecciosas [8].

Em 1944 foram descobertos quase simultaneamente os primeiros fármacos com clara ação contra *M. tuberculosis*, a estreptomicina (S) e o ácido paraminossalicílico (PAS), e a possível resistência da bactéria a estes [11]. Pouco tempo depois, em 1948, iniciou-se um famoso ensaio clínico que viria demonstrar a existência de uma menor taxa de resistência à S, nos doentes tratados com um esquema S-PAS [12]. Estes resultados proporcionaram as primeiras evidências da importância da utilização de combinações terapêuticas como prevenção do surgimento de resistências [11].

O seguinte marco importante na história dos antibacilares foi em 1951, com a descoberta da atividade antibacilar da isoniazida (H), que pouco depois seria considerada como o fármaco mais potente disponível na altura [13]. O esquema terapêutico H-S-PAS – denominado então de “terapêutica tripla” – resultava na cura de 90 a 95% dos doentes, mas podia demorar até 24 meses para cumprir o seu objetivo [14]. No início da década de 1960, a substituição do PAS por outro fármaco melhor tolerado, o etambutol (E), permitiu a redução do esquema terapêutico para 18 meses [15]. Por fim, na década seguinte, a introdução da rifampicina (R) e da pirazinamida (Z) permitiram uma redução da duração dos esquemas terapêuticos para apenas 6 meses [16]. O sucesso associado a este curto regime terapêutico levou a um progressivo desinteresse da comunidade científica no desenvolvimento de novos antibacilares [11], tendo apenas recentemente surgido novos fármacos.

Em 1990 o interesse científico na TB foi ressuscitado com o surgimento da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Nesse momento, com o exponencial aumento do número de casos relatados, a resistência aos fármacos – uma problemática aparentemente resolvida após a década de 1960 – reemergiu como um desafio global para o controlo da doença [11].

A 23 de abril de 1993, a OMS declarou a tuberculose como uma emergência de saúde pública, incentivando as grandes potências mundiais ao investimento financeiro na resolução deste problema [17]. No “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), o orçamento disponível para o controlo da tuberculose subiu de 25 milhões de dólares americanos (USD), em 1991, para 104 milhões de USD em 1993 [18].

Em outubro de 1995, foi introduzida e incentivada a utilização do “Directly Observed Treatment, Short-Course” (DOTS) pela OMS [1]. Esta estratégia é constituída por 5 componentes: o compromisso político de financiar o controlo da TB; o diagnóstico precoce através de métodos laboratoriais de qualidade garantida; o tratamento standardizado com toma observada direta dos medicamentos e suporte ao doente; o fornecimento ininterrupto de fármacos de qualidade garantida; e a monitorização e avaliação dos doentes e dos resultados da implementação da estratégia [19].

Em 2000 a OMS criou também o “Green Light Committee” como parte da parceria “Stop TB”, com o objetivo de aumentar o acesso aos antibacilares de segunda linha a nível mundial e ao mesmo tempo garantir o seu uso adequado e prevenir o surgimento de mais resistências [20].

Posteriormente, em 2006, lançou a estratégia “Stop TB”, na qual enfatizou o tratamento da MDR-TB e da coinfeção tuberculose – vírus da imunodeficiência humana (TB-VIH) no contexto da DOTS [21]. As metas delineadas nesta estratégia visavam o cumprimento do “Millenium Development Goal” – travar e reverter a incidência global de TB – estabelecido pela ONU; a redução da prevalência e mortalidade da TB em 50% – em comparação com os níveis de 1990 – até ao ano 2015; e a eliminação da doença como problema de saúde pública até 2050 [19].

Em 2015 cumpriu-se o “Millenium Development Goal” e as metas delineadas para a prevalência e mortalidade da TB ficaram muito próximas de ser atingidas, com reduções de 42% e 47%, respetivamente [1].

No mesmo ano entrou em ação a estratégia “End TB”, com a qual a OMS colocou a meta ambiciosa de acabar com a epidemia global da tuberculose até ao ano 2035, isto é, de atingir uma incidência inferior a 10 casos por cada 100.000 habitantes por ano, o que equivale a uma redução de 90% da incidência e de 95% da mortalidade [2].

### **Mecanismos de resistência em *M. tuberculosis***

A resistência a fármacos específicos surge como resultado de mutações espontâneas no genoma das micobactérias, que ocorrem em taxas baixas –  $3,5 \times 10^{-6}$  para a H e  $1,2 \times 10^{-8}$  para a R [22] – mas previsíveis [23]. Dado que não existe resistência cruzada entre os fármacos mais comuns, a probabilidade de resistência simultânea a dois fármacos é o produto das probabilidades de resistência a cada um desses fármacos individualmente, ou seja, é uma probabilidade muito baixa. Entende-se, deste modo, que o surgimento de tuberculose resistente é quase invariavelmente devido à instituição de regimes de monoterapia, seja por falha do profissional de saúde em prescrever pelo menos dois fármacos para os quais a estirpe apresente sensibilidade ou por falha do paciente em aderir adequadamente ao tratamento prescrito. Além disso, o uso de fármacos de baixa qualidade poderá também potenciar o surgimento de resistências [23].

Após administração de um esquema de monoterapia a um indivíduo com tuberculose ativa, a população de bactérias é artificialmente selecionada para ganhar resistência ao fármaco utilizado [24], bastando 1 a 3 meses sob regime terapêutico inadequado para desencadear esse processo [22]. O mesmo pode acontecer sequencialmente com a contínua adição de novos fármacos, de

forma individualizada, ao mesmo doente, selecionando após cada administração uma população de bactérias resistente não só aos fármacos anteriores, como aos fármacos administrados posteriormente. Este princípio suporta a necessidade de poliquimioterapia como primeira linha no tratamento da tuberculose e é a base racional para a “regra” de nunca adicionar um único fármaco a um regime terapêutico que está a falhar [24].

Ao criar-se uma estirpe resistente de *M. tuberculosis* num doente, denominada resistência adquirida, esta pode ser diretamente transmitida a indivíduos nunca antes infetados por esta bactéria e consequentemente nunca antes expostos a fármacos antibacilares, denominada resistência primária [23]. Assim é possível que um indivíduo apresente como forma inicial de tuberculose uma TB resistente ou que adquira essa resistência no curso da doença [24].

Existe uma relação, ainda não completamente esclarecida, entre as mutações que conferem resistência às diferentes estirpes de *M. tuberculosis* e a sua capacidade de adaptação e de transmissão. Alguns estudos sugerem que não só diferentes tipos de mutações conferem resistência ao mesmo fármaco, como esses diferentes tipos de mutações estarão associados a diferentes capacidades de transmissão e de adaptação das bactérias; esta variabilidade vai condicionar quais são as estirpes resistentes que são transmitidas a outros indivíduos. À complexidade desta interação acresce ainda o facto de diferentes linhagens de bactérias, com fundo genético diferente, serem suscetíveis a diferentes mutações conferidoras de resistência. Além disso, existem mutações compensatórias, que podem contrabalançar os efeitos na adaptabilidade e transmissibilidade de certas mutações conferidoras de resistência [25].

### **Como chegamos à situação atual**

O panorama global atual da tuberculose resistente parece derivar de uma combinação entre resistências adquiridas e transmissão primária [24].

Historicamente, o esforço direcionado ao controlo da tuberculose a nível global focava-se maioritariamente no aumento da taxa de cura dos casos de doença suscetíveis aos esquemas de primeira linha, na tentativa de reduzir assim o número de casos futuros de tuberculose com resistência adquirida. No entanto, muitos sistemas de saúde e programas nacionais contra a TB têm demonstrado um desempenho pobre nas últimas décadas, não conseguindo recrutar e treinar

suficientes profissionais de saúde nem regular adequadamente os fornecedores de fármacos e as farmácias [24].

Na Índia, em 1998, foi colocado em marcha um programa nacional de tuberculose apoiado principalmente no sector público do sistema de saúde, enquanto no sector privado se continuava uma prescrição irracional de antibacilares, potenciadora de resistências [26]. Inquéritos realizados às farmácias em Tbilisi, capital da Geórgia, em 2006, revelaram que estes estabelecimentos distribuíam fármacos antibacilares sem prescrição médica, com sistema de compra diretamente no balcão. Não só havia uma livre distribuição de antibacilares de primeira linha, como a H e a R, como também uma variedade de agentes importantes de segunda linha usados no tratamento da tuberculose resistente, incluindo fluoroquinolonas (Flqs) e agentes injetáveis como amicacina (Am) e canamicina (Km) [27].

Tem sido também prática comum em áreas de alta incidência de TB e na ausência de testes de suscetibilidade farmacológica, a passagem de tratamentos de primeira linha para um tratamento de segunda linha apenas com a adição de um único fármaco, como a S [28]. Adicionalmente, existem estudos que demonstram uma amplificação da resistência aquando da aplicação de regimes de primeira linha, como o do programa DOTS, a populações com altos níveis de resistência de base, o que se tem vindo a verificar em algumas regiões da Ásia Central [29, 30].

A transmissão de estirpes resistentes de *M. tuberculosis*, um problema ignorado em alguns contextos, tem contribuído também para a propagação da resistência. Na grande maioria dos países, os doentes são admitidos em grandes hospitais centrais ou passam o tempo até ao atendimento em salas de espera sobrelotadas, frequentemente sem ventilação adequada [24]. Existe evidência de que, em apenas 24h, aproximadamente 30% dos indivíduos expostos a doentes com tuberculose nestas salas de espera ou áreas comuns dos hospitais poderão ser infectados [31].

A baixa adesão dos doentes ao tratamento desde cedo contribuiu para o panorama atual, potenciando a geração e transmissão de resistências. Um estudo epidemiológico de São Francisco, sugeriu que 40% dos casos diagnosticados entre 1991 e 1992 resultavam de transmissões recentes por indivíduos não aderentes ao tratamento, chegando mesmo a identificar um único doente como responsável por 6% de todos os casos avaliados, realçando a importância deste problema [18].

Outra condicionante importante tem sido a ausência de fornecimento gratuito de tratamento para doentes com doença suscetível aos antibacilares em alguns países, criando condições ideais para o aparecimento de resistências, já que os tratamentos são por vezes iniciados mas não continuados e sem seguimento adequado [24].

Adicionalmente, problemas com a produção dos fármacos, o seu fornecimento e a sua qualidade contribuem também para o desenvolvimento de resistência adquirida. Interrupções em linhas de produção que impeçam a disponibilidade de um ou vários fármacos, vão prejudicar a adesão ao tratamento por parte dos doentes. De forma semelhante, se não existir um adequado controlo de qualidade na produção dos fármacos, o resultado final pode ser o tratamento com doses subterapêuticas [24].

Até mesmo o tratamento de outras patologias tem o seu papel na contribuição para o aparecimento de tuberculose resistente. Exemplo disso é o uso das Flqs, vastamente prescritas nos Estados Unidos da América para tratamento de outras infeções bacterianas, que se relacionam com o aparecimento de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a estes fármacos sobretudo em doentes com história prévia de exposições repetidas aos mesmos [32].

### **Definições atuais**

As estratégias globais colocadas em curso pela OMS para o controlo da tuberculose apoiam-se largamente na recolha de dados, que analisam os efeitos das mesmas com o objetivo de as reformular e adaptar consoante necessário. Para que possa existir coerência e para que os dados recolhidos dos vários programas nacionais de TB sejam comparáveis, é fundamental que existam definições e conceitos bem estabelecidos universalmente [33].

Em 2014, a OMS reiterou as definições a utilizar na classificação da tuberculose com base no padrão de resistência farmacológica obtido através dos testes de suscetibilidade farmacológica, definindo assim 5 categorias:

- Monoresistência: resistência a um dos antibacilares de primeira linha;
- Poliresistência: resistência a mais de um dos antibacilares de primeira linha (qualquer um exceto H e R);
- Multirresistência: resistência simultânea a H e R;



- Resistência extensiva: resistência a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um de três dos fármacos injetáveis de segunda linha – capreomicina (Cm), Km e Am – adicionalmente à multirresistência;
- Resistência à R: resistência à R, acompanhada ou não de resistência a outros fármacos, independentemente da existência de mono, poli, multirresistência ou de resistência extensiva.

Os fármacos para tratamento da tuberculose têm sido também categorizados em vários grupos, e embora estes grupos não estejam livres de alterações com o decorrer do tempo, constituem uma divisão importante para a universalização dos esquemas terapêuticos [34]:

- Grupo 1 – Fármacos orais de primeira linha: H, Z, E, R, rifapentina (Rfp) e rifabutina (Rfb);
- Grupo 2 – Fármacos injetáveis de segunda linha: aminoglicosídeos (Km, Am, S) e Cm;
- Grupo 3 – Flqs: levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx) e gatifloxacina (Gfx);
- Grupo 4 – Bacteriostáticos orais de segunda linha: PAS, cicloserina (Cs), terizidona (Trd), etionamida (Eto) e protionamida (Pto);
- Grupo 5 – Fármacos com eficácia ou papel não esclarecido no tratamento de tuberculose resistente: clofazimina (Cfz), linezolida (Lzd), amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv), tioacetazona (Tcz), claritromicina (Clr), imipenem/cilastatina (Ipm/Cin), meropenem/clavulanato (Mpm/Clv), isoniazida em doses elevadas (H<sup>h</sup>), bedaquilina (Bdq) e delamanida (Dlm).

Incluídos atualmente no grupo 5, dois novos fármacos surgiram desde 2012, a Bdq e a Dlm, que mostram alguns resultados promissores na terapêutica da TB resistente [23]. Alguns fármacos, como a pretomanida, encontram-se em fases avançadas de desenvolvimento [35]. Outros anteriormente incluídos nos esquemas terapêuticos foram removidos por eficácia reduzida, como no caso da ofloxacina (Ofx), antigamente incluída no grupo 3 [36].

Em 2016, a OMS atualizou as orientações para o tratamento da tuberculose resistente, reagrupando os fármacos de forma a incluir apenas aqueles que teriam lugar na composição programática de regimes terapêuticos para tuberculose resistente [36]:

- Grupo A – Flqs: Lfx, Mfx e Gfx;
- Grupo B – Fármacos injetáveis de segunda linha: aminoglicosídeos (Am, Km, S) e Cm;
- Grupo C – Outros agentes de segunda linha: Eto, Pto, Cs, Trd, Lzd e Cfz;
- Grupo D – Fármacos adicionais (não fazem parte do regime terapêutico principal para MDR-TB):
  - Grupo D1: Z, E e H<sup>h</sup>;
  - Grupo D2: Bdq e Dlm;
  - Grupo D3: PAS, Ipm/Cin, Mpm, Amx/Clv e Tcz.

### **Tuberculose Multirresistente e Extensivamente Resistente**

A TB multirresistente (MDR-TB) começou a ser reportada em países de alta prevalência de tuberculose – especialmente na África do Sul – na década de 1980 [34]. Esta é definida como uma infecção causada por uma bactéria resistente a pelo menos dois dos antibacilares de primeira linha mais potentes, a H e a R [33].

A TB extensivamente resistente (XDR-TB) foi definida oficialmente e pela primeira vez em março de 2006 como uma forma de tuberculose resistente não só à H e R, como também a pelo menos três das seis classes de antibacilares de segunda linha (aminoglicosídeos, polipeptídeos, Flqs, tioamidas, Cs e PAS) [37]. Em outubro de 2006 esta definição foi revista e modificada para a que é utilizada atualmente: uma MDR-TB com resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um de três fármacos injetáveis de segunda linha (Cm, Km e Am) [33].

Em 2014 surgiram aproximadamente 480000 novos casos de MDR-TB, culminando com 190000 mortes; atualmente estima-se que 3,3% de todos os novos casos de tuberculose sejam multirresistentes, atingindo estes uma proporção de 20% em doentes já previamente tratados para tuberculose. Globalmente estima-se que 9,7% dos indivíduos com MDR-TB tenham de facto XDR-TB [1].

Embora diversos fatores de risco tenham sido apontados – atraso no diagnóstico, hospitalização prolongada em regiões endémicas, permanência em instituições prisionais, baixa adesão à terapêutica, indisponibilidade de fármacos, uso de Flqs para o tratamento de outras

patologias e infecção por VIH [22, 30, 38] – o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de MDR-TB parece ser a história prévia de tratamento de TB [34, 39]. Recentemente tem-se vindo a verificar que este risco se associa especificamente ao tratamento inadequado – erros de prescrição, uso intermitente dos fármacos, fraca adesão à terapêutica e fármacos de baixa qualidade [40, 41].

Em 2015, a OMS estimou que o orçamento necessário para uma resposta completa à epidemia global da tuberculose nos países de baixo e médio rendimento seria aproximadamente 8 bilhões de USD anuais, sem incluir os custos de investigação e do desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e meios de diagnóstico. Aproximadamente 66% desse orçamento estaria destinado à deteção e tratamento de tuberculose suscetível, 20% ao tratamento de MDR-TB, 8% aos testes de diagnóstico rápido e melhorias na capacidade laboratorial – cujo principal objetivo é a deteção de tuberculose resistente – e 6% às atividades colaborativas na abordagem de TB-VIH [1]. No entanto, apenas 6,6 bilhões foram angariados nesse ano, o que ainda assim representa uma subida em comparação com os 6,2 bilhões de USD despendidos em 2014 e mais que o dobro dos 3,2 bilhões de USD em 2006. Embora tenha sido reportado este défice de 1,4 bilhões de USD, os vários países individualmente reportaram défices menores, o que reflete os objetivos menos ambiciosos nos programas nacionais de tuberculose em comparação com os objetivos estipulados pela OMS [1].

Uma análise publicada em 2013 referente às despesas no programa nacional de tuberculose na África do Sul revelou que os casos de MDR-TB e XDR-TB – que constituem apenas 2,2% do número total de casos de tuberculose – consomem aproximadamente 32% do seu orçamento, estando essa despesa associada predominantemente à aquisição de fármacos antibacilares – no caso da MDR-TB – e à hospitalização – no caso da XDR-TB [42]. Em 2014 a OMS reportou que o custo estimado por doente para o tratamento da TB suscetível variava entre 100 e 500 USD na maioria dos países de alta incidência da doença. Já no caso da MDR-TB encontrava-se entre os 5000 e 10 000 USD, variando entre os 6 826 USD nos países de baixo rendimento e os 21 265 USD nos países de alto rendimento [1].

Estas definições atuais parecem ter, comprovadamente, valor clínico – condicionando uma diferença no prognóstico dos doentes – e operacional – influenciando a abordagem programática da patologia [34, 43]. Em 2007 um estudo de coorte com doentes de países europeus, com baixa

prevalência de VIH, demonstrou que a definição de XDR-TB é preditiva de um prognóstico clínico mais reservado – risco relativo de falência do tratamento ou morte 2,61 vezes superior em comparação com a MDR-TB – e está relacionada com resistência adquirida a fármacos de primeira e segunda linha [44]. No mesmo ano outro estudo realizado em Itália e na Alemanha verificou que doentes com XDR-TB, quando comparados com doentes com MDR-TB, têm não só um tempo de hospitalização e duração de tratamento superiores, como um risco 5 vezes mais elevado de morte [45].

### **Diagnóstico**

Uma vez colocada a hipótese diagnóstica de TB ativa – que assenta na suspeição determinada pelos aspetos clínicos, radiológicos e epidemiológicos de cada caso – devem ser colhidas amostras de expetoração para realização de baciloscopia, o que permite um diagnóstico presumido, testes de amplificação do ácido nucleico e cultura que permitem diagnóstico definitivo e testes de suscetibilidade farmacológica para avaliação da resistência. Outros testes como a prova da tuberculina e o teste de deteção de interferão-gama não são usados para o diagnóstico de TB ativa pois não diferenciam entre esta e a sua forma latente, estando reservados para situações especiais como rastreio de crianças e contactos [22, 23].

Todas as amostras iniciais nas quais seja isolado *M. tuberculosis* devem ser submetidas a testes de suscetibilidade pelo menos à R e de preferência também à H; se o padrão de resistência revelar uma MDR-TB devem alargar-se os testes de suscetibilidade aos fármacos de segunda linha – injetáveis e Flqs [23, 46]. Existem várias técnicas para a realização dos testes de suscetibilidade convencionais, mas todas elas implicam a cultura de *M. tuberculosis*, que pode levar até duas semanas e às quais se acrescentam entre uma a três semanas adicionais necessárias para a realização dos testes. Adicionalmente, muitas estirpes de MDR-TB apresentam um crescimento caracteristicamente lento, o que contribui para um atraso entre o pedido de análises e a confirmação dos resultados, retardando o diagnóstico da tuberculose resistente e o início do tratamento dirigido, resultando num período de risco de transmissão prolongado [22].

Os testes moleculares para identificação de resistências podem reduzir o tempo de espera de várias semanas para apenas 1 ou 2 dias. Estes métodos vão detetar as mutações no ácido desoxirribonucleico (ADN) das micobactérias, já conhecidas como conferidoras de resistência a

determinados fármacos. No entanto, dado que os mecanismos moleculares geradores de resistência não são compreendidos na sua totalidade, estes testes ainda não têm a capacidade de detetar todas as possíveis resistências [22].

Entre os testes moleculares destaca-se o Xpert MTB/RIF que deteta não só a presença da *M. tuberculosis* como também de mutações no gene *rpoB*, conferidoras de resistência à R – que é preditiva da existência de MDR-TB, dado que a monoresistência a este fármaco é relativamente incomum. As suas principais vantagens assentam na rapidez com que disponibiliza os seus resultados – aproximadamente 2 horas – e no facto de requerer apenas capacidades técnicas básicas – recolha de amostra de expectoração, que depois é automaticamente processada – para a sua realização [22]. Espera-se que este teste venha permitir a deteção mais precoce de resistências, levando a um início rápido do tratamento adequado e reduzindo assim a transmissão de tuberculose resistente [34]. Desde dezembro de 2010 que a OMS recomendou a utilização deste teste, o que tem expandido a sua aplicação global [1].

Apesar das vantagens dos testes moleculares, a microscopia convencional e a cultura permanecem como o “gold-standard” para o diagnóstico de TB – pela sua sensibilidade superior – e para monitorizar a resposta dos doentes ao tratamento – visto que a deteção de ADN de bactérias mortas pode dar um resultado falso positivo mesmo após a eliminação dos microrganismos viáveis. Continuam indispensáveis também para testar a suscetibilidade a antibacilares de segunda linha [1, 22, 47].

### **Tratamento e prognóstico**

A gestão de um caso de TB resistente é frequentemente complicada, e mesmo em condições ótimas o sucesso terapêutico pode ser de difícil alcance quando comparado com um doente com tuberculose suscetível [22]. A meta de sucesso no tratamento estabelecida pela OMS para 2015 e definida como cura de pelo menos 75% dos doentes com MDR-TB foi atingida por 43 dos 127 países e territórios incluídos na iniciativa. Globalmente, apenas 50% dos doentes com MDR-TB foram eficazmente tratados, o que se terá ficado a dever às elevadas taxas de mortalidade inerentes a esta forma de TB e à perda de seguimento dos doentes ao longo do tempo [1].

O enquadramento na estratégia DOTS criada pela OMS tem-se mostrado fundamental para o tratamento adequado da MDR-TB; esta demonstrou ter inúmeras vantagens, não só aumentando a adesão ao tratamento – pois os fármacos são administrados em ambientes supervisionados – como também prevenindo o aparecimento de resistências adicionais em casos de interrupção do tratamento. Ao abrigo deste programa, se um doente iniciar um esquema eficaz para tratamento de TB e o interromper, a estirpe geralmente continua suscetível a esse determinado esquema terapêutico. Isto porque um doente que adira ao tratamento irá sempre receber todos os fármacos prescritos através de uma toma supervisionada, garantindo um esquema terapêutico adequado; consequentemente um doente que não adira ao tratamento, ao não comparecer para a sessão de toma supervisionada, não terá acesso a nenhum dos fármacos – interrompendo a toma de todos os fármacos em simultâneo e por isso abolindo o risco de monoterapia e evitando a génese de resistências [22].

Estatísticas globais recolhidas pela OMS demonstram que em muitos países a melhoria na capacidade diagnóstica da MDR-TB e da TB monorresistente à R não tem sido acompanhada por uma melhoria na capacidade de iniciar o tratamento adequado, levando a doentes com tuberculose resistente confirmada a esperar durante meses ou anos para iniciar o tratamento. Este tempo de espera prolongado pode condicionar um prognóstico ainda mais desfavorável, bem como ter consequências negativas na saúde pública, já que promove a progressão da doença, com um aumento da carga bacilar na expetoração, um maior dano pulmonar e um período prolongado de risco de transmissão [36].

O uso corrente do Xpert MTB/RIF permitiu o tratamento empírico da tuberculose resistente mesmo antes de estarem disponíveis os resultados dos testes de suscetibilidade convencionais, ao sugerir a possibilidade de MDR-TB, mas a resistência a outros fármacos deve continuar a ser considerada [22]; embora seja recomendado este início precoce do regime terapêutico apoiado pelo nível de suspeição de resistência e pela gravidade da doença apresentada, não existem estudos suficientes que permitam estimar o verdadeiro impacto do atraso no início do tratamento [36].

O regime terapêutico preconizado para a TB suscetível consiste numa fase inicial – 2 meses de H, R, Z e E – durante a qual a maioria dos bacilos são eliminados, seguida de uma fase de continuação – 4 meses de H e R – com a qual se pretende eliminar as micobactérias persistentes e evitar a recaída [23].

Em casos selecionados – doentes nos quais um regime inicial ou de retratamento com fármacos de primeira linha falhou e contatos próximos de casos de tuberculose resistente que desenvolvam doença ativa – deve ser iniciado um regime terapêutico empírico para MDR-TB enquanto se aguardam os resultados dos testes de suscetibilidade farmacológica [47].

A formulação de um regime terapêutico empírico para MDR-TB deve incluir na sua fase inicial pelo menos 5 fármacos com eficácia provável, incluindo Z e 4 fármacos de segunda-linha – um do grupo A, um do grupo B e dois do grupo C. Caso não seja possível atingir o número mínimo de fármacos com eficácia provável dessa maneira (como nos casos de XDR-TB) podem ser adicionados um fármaco do grupo D2 e outros do grupo D3 até perfazer o total de 5 fármacos. O esquema terapêutico pode ainda ser fortificado com a adição de H<sup>h</sup> e/ou E. Para que um fármaco seja considerado como provavelmente eficaz, deve cumprir vários critérios: o fármaco não pode ter sido incluído em regimes terapêuticos anteriores que tenham falhado, os testes farmacológicos devem indicar suscetibilidade ao fármaco – no caso da H, R e fármacos dos grupos A e B, em que os testes são fiáveis – e não deve existir resistência a outros fármacos que possam causar resistência cruzada nem história de contacto com doentes resistentes ao fármaco. Se possível, deve existir evidência populacional que suporte a eficácia do fármaco e a raridade de resistências em doentes com histórias de TB semelhantes ao caso em questão e na ausência das mesmas deve recorrer-se ao julgamento clínico [36, 47].

A duração total recomendada para o tratamento de MDR-TB é de 20 meses, incluindo uma fase inicial de 8 meses, durante a qual se administra um agente injetável de segunda-linha, e uma fase de continuação de 12 meses durante a qual se prolonga a administração dos restantes fármacos [36]. Estudos recentes sugeriram que alguns grupos de doentes com MDR-TB podem beneficiar de um regime terapêutico mais curto, não ultrapassando uma duração total de 12 meses. Trata-se de um regime que demonstrou vantagens a nível económico, na adesão terapêutica e na eficácia, quando comparado com o regime convencional mais prolongado, sobretudo em países em vias de desenvolvimento como Bangladesh, Camarões e Níger [48–50].

Com base nos resultados promissores desses estudos, a OMS emitiu em 2016 uma recomendação condicional para o uso de um regime terapêutico mais curto na MDR-TB composto por uma fase inicial de Km, Mfx, Pto, Cfz, Z e H<sup>h</sup> durante 4 a 6 meses e uma fase de continuação de Mfx, Cfz, Z e E durante 5 meses, perfazendo uma duração total do tratamento entre 9 e 11

meses, que pode ser administrado independentemente do grupo etário e da positividade para o VIH. No entanto, a OMS também definiu critérios de exclusão para a administração desse novo regime, nomeadamente a resistência confirmada ou suspeitada a qualquer um dos fármacos do regime (exceto H), exposição prévia durante mais de 1 mês a 1 ou mais dos fármacos de segunda-linha do regime, intolerância ou risco de toxicidade (como interações medicamentosas) para 1 ou mais dos fármacos, gravidez, presença de doença extrapulmonar e indisponibilidade de qualquer um dos fármacos. O cumprimento de qualquer um desses critérios, previamente ou durante o tratamento e a falha ou interrupção prolongada do regime terapêutico mais curto, são indicações para iniciar o regime terapêutico convencional mais prolongado. A par da recomendação, a OMS encorajou a investigação na área para que no futuro se possam recomendar esquemas terapêuticos mais curtos com maior apoio da evidência [36]. Estão a decorrer atualmente estudos cujos resultados estarão disponíveis nos próximos anos e irão contribuir para a consolidação das recomendações atuais [51].

A composição dos esquemas terapêuticos pode sempre ser adaptada posteriormente, se necessário, consoante os resultados dos testes de suscetibilidade e a sua duração pode ser ajustada consoante a resposta à terapêutica [22, 47].

Nos doentes em que as culturas se mantenham positivas mais de 6 meses após iniciado o tratamento, que tenham padrões de resistência cuja cura seja pouco provável com quimioterapia e nos que apresentem complicações, como hemoptise massiva e fístula broncopulmonar persistente, a abordagem cirúrgica pode ser a única hipótese de cura; para maximizar a sua eficácia é fundamental que o doente apresente um risco cirúrgico aceitável com função pulmonar residual que lhe permita tolerar a ressecção, que esta seja realizada por um cirurgião experiente e apenas após vários meses de quimioterapia [22].

Os dados mais recentes remetem para baixas taxas de sucesso no tratamento – 52% e 28% – e elevada mortalidade – 17% e 27% – para MDR-TB e XDR-TB, respetivamente. Os restantes casos estão distribuídos entre a falência terapêutica e a perda de seguimento [52].



## **Tuberculose resistente e vírus da imunodeficiência humana**

Aproximadamente 1,2 dos 9,6 milhões de doentes que desenvolveram TB em 2014 eram VIH+. As 390000 mortes nesse grupo de doentes constituíram 25% de todas as mortes por TB e embora este valor represente uma redução de 32% na última década, comparando com as 570000 mortes em 2004, continua a tratar-se de uma mortalidade evitável significativa [1].

Os indivíduos VIH+ têm uma probabilidade aproximadamente 26 vezes superior de desenvolver TB do que os não infetados [1]. Nestes doentes é característica a rápida progressão da TB para doença ativa após a infeção por *M. tuberculosis*; de modo semelhante, um doente com tuberculose latente pode reativar rapidamente a doença quando infetado por VIH [53]. O risco de progressão de TB latente para TB ativa, estimado em 10% durante toda a vida para todos os doentes, é mais elevado nos indivíduos VIH+, cerca de 2,6 a 13,3 por cada 100 doentes por ano [23].

Todos os doentes com diagnóstico presumido ou definitivo de TB – que consta na lista de patologias definidoras de SIDA do CDC – devem ser testados para a infeção por VIH [54–56]. Globalmente apenas 50% dos casos de TB notificados em 2014 foram testados, o que representa um aumento de 2% em relação a 2013, existindo grande variabilidade entre os vários países – desde 5% na Indonésia até 99% na República do Ruanda [1]. É fundamental que os programas nacionais de tuberculose de todo o mundo consigam garantir o teste de todos os doentes de modo a permitir uma abordagem integrada, adequada e atempada da coinfeção TB-VIH.

Apesar de alguns dados epidemiológicos apontarem para uma frequência superior de MDR/XDR-TB entre os doentes VIH+, as análises mais recentes sugerem que não existe uma associação estatisticamente significativa [57]. Quanto à mortalidade destas entidades nesse grupo de doentes a evidência é controversa [40, 53]. Enquanto num surto nosocomial de XDR-TB que afetou um grupo de doentes VIH+ em KwaZulu-Natal – uma região rural da África do Sul com recursos limitados – foi reportada uma mortalidade de 98 % com um tempo de sobrevida médio de 16 dias após a colheita de expectoração para o diagnóstico [58], outros estudos reportaram que a mortalidade não difere entre os doentes VIH- e os VIH+ submetidos à terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) [59, 60]. Isto sugere que a controvérsia quanto à mortalidade possa estar relacionada com outros fatores como os recursos económicos disponíveis e uma adequada abordagem terapêutica.

Um estudo retrospectivo realizado na África do Sul concluiu que apesar da toxicidade e dos efeitos adversos cumulativos que a TARVc apresenta aquando da sua instituição conjunta com antibacilares e do acréscimo à carga diária de comprimidos, existe um aumento substancial da sobrevivência dos doentes com VIH/SIDA e XDR-TB concomitantes, sendo geralmente bem tolerada. O mesmo estudo sugeriu que esta terapêutica deve ser implementada precocemente nestes doentes [59]. De facto, existe consenso internacional de que a terapêutica antirretroviral deve ser iniciada o mais precocemente possível, dentro das primeiras 8 semanas desde o início do tratamento da tuberculose, independentemente da contagem de células CD4, nos doentes com MDR/XDR-TB [53].

Dada a interação entre estas patologias e das vantagens no seu tratamento conjunto e atempado, torna-se essencial uma abordagem programática integrada das mesmas nos países de alta prevalência [1]. A iniciativa “The Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria” foi criada para promover a integração dos programas de combate à TB e ao VIH; contudo, na prática esta logística muitas vezes não é possível, não existindo consultas integradas, o que implica custos e deslocações adicionais dos doentes a diferentes hospitais/centros de cuidados para abordar as patologias separadamente [21].

### **Tuberculose Extremamente Resistente e Totalmente Resistente**

O conceito de “tuberculose extremamente resistente” (XXDR-TB) foi criado para descrever os primeiros dois casos de tuberculose com resistência a todos os fármacos testados em Itália – num dos casos S, R, H, E, Z, Flqs, Eto, Am, PAS, Cm, Km, Cs, Rfb e Cfz; no outro caso S, R, H, E, Z, Flqs, Eto, Am, PAS, Cm, Km, Cs, Rfb, Cfz, dapsona, Clr e Tcz. As características dos doentes eram semelhantes: sexo feminino, 43 e 49 anos de idade, classe média, inicialmente com diagnóstico e tratamento em estabelecimentos não especializados e submetidas a dois regimes terapêuticos antes do encaminhamento para centros de referência, na altura já com quadros clínicos graves. Ambas as doentes tiveram longos períodos de internamento (422 e 625 dias), e as últimas tentativas terapêuticas, já nos hospitais de referência, duraram 94 e 60 meses; ambas acabaram por falecer no seu curso. Foi sugerido que a gestão inadequada destas situações clínicas antes da chegada das doentes ao centro de referência, tenha levado à aquisição sucessiva de novas resistências ao longo do tempo [37, 45].

Em 2009 um estudo realizado no Irão reportou um grupo de 146 doentes com MDR-TB – 15 desses casos com infeção por uma estirpe de *M. Tuberculosis* resistente a todos os antibacilares testados de primeira (H, R, S, E e Z) e de segunda linha (Ofx, Cs, Pto, Am, Km, E, PAS e Cm); os autores designaram este padrão de resistência como “tuberculose totalmente resistente” (TDR-TB) ou “super” XDR-TB. Foi também sugerida uma relação com uso indiscriminado e abusivo destes fármacos, aminoglicosídeos e Flqs, no tratamento de outras infeções respiratórias, para justificar a existência de estirpes com resistência a antibacilares de segunda linha em doentes nunca antes tratados com estes fármacos no contexto da TB [61].

Três anos mais tarde foram reportados 4 novos casos de TDR-TB na Índia, resistentes a um conjunto semelhante, mas não idêntico, de antibacilares de primeira (H, R, E, Z e S) e de segunda linha (Ofx, Mfx, Km, Am, Cm, PAS e Eto). Ao investigar as prescrições anteriores destes doentes, o mesmo estudo verificou que 3 deles teriam sido sujeitos a regimes terapêuticos erráticos, com adição individual de antibacilares de segunda linha e frequentemente em doses inadequadas, por parte de médicos do sector privado, para tratamento de uma suposta MDR-TB [62].

Já em 2014, na África do Sul, foram descritas estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a pelo menos 10 fármacos antibacilares (H, R, E, Z, S, Am, Km, Cm, Eto e Ofx), sugerindo assim também a emergência de TDR-TB nesta região. Os autores sugerem várias justificações possíveis para este fenómeno: a escassez de opções terapêuticas para o tratamento da MDR-TB, o subdiagnóstico de casos de XDR-TB que acabam por ser tratados como MDR-TB e a transmissão a contactos próximos destes casos de XDR-TB a realizar regimes subterapêuticos [63].

Enquanto a MDR-TB e a XDR-TB são entidades definidas por consenso internacional, o mesmo não acontece para as restantes aqui apresentadas [34]. Além disso, estes conceitos não são reconhecidos pela OMS, que os considera como casos de XDR-TB, dado cumprirem os requisitos para essa definição [64].

Tal como descrito anteriormente, as resistências aos fármacos que definem MDR-TB e XDR-TB são identificadas por testes de suscetibilidade convencionais, para os quais já existe consenso quanto aos métodos mais apropriados, às concentrações farmacológicas críticas definidoras de resistência e à fiabilidade e reprodutibilidade de cada um; no caso dos testes de suscetibilidade para os restantes antibacilares de segunda linha, os dados disponíveis quanto à fiabilidade e reprodutibilidade são muito mais limitados ou inexistentes e para alguns fármacos

não existe ainda um método de teste definido [65]. Além disso, o estudo dos resultados dos testes de suscetibilidade *in vitro* sugere que a resistência cruzada entre diferentes fármacos da mesma classe ou de classes relacionadas não é 100%; isto explica a existência de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a Km, mas suscetíveis a Am ou Cm, ou estirpes que apesar de resistentes a doses baixas de H são suscetíveis a doses elevadas do mesmo fármaco. Atualmente desconhece-se qual o impacto clínico destas diferenças subtis na resistência a fármacos da mesma classe [66]. A correlação entre os resultados destes testes e a resposta clínica ao tratamento também ainda não foi adequadamente estabelecida – uma estirpe de TB cujos testes de suscetibilidade *in vitro* demonstrem resistência a determinado fármaco pode ser sensível ao mesmo no doente *in vivo* [64].

A surgirem novas definições, estas não poderão assentar no número de fármacos ou classes farmacológicas cuja suscetibilidade é testada – visto que consoante os diferentes laboratórios são testados diferentes fármacos de cada classe farmacológica – devendo ser especificado o conjunto de fármacos a ser testados [66]. Dado o atual panorama na investigação para o desenvolvimento de novos fármacos no combate à TB – com o surgimento recente da Dlm, da Bdq e da pretomanida, e previsão de que surjam novas opções no futuro próximo – coloca-se ainda a questão de quais incluir e qual a frequência com que as definições que surgirem deverão ser reavaliadas para inclusão dos novos fármacos desenvolvidos [34, 65].

Mesmo que se conseguissem ultrapassar as dificuldades técnicas associadas aos testes de suscetibilidade farmacológica e fosse possível definir um conjunto de fármacos específico para testar, isto não garante que todos os centros – sobretudo em países de menor capacidade económica – tenham os recursos necessários para o fazer [65]. Do mesmo modo, a disponibilidade dos vários fármacos nos diferentes países impõe limitações importantes [66].

Independentemente do número de fármacos que façam parte de uma nova definição ou que sejam testados, se um doente tiver uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente a todos os fármacos disponíveis num determinado país, seria considerado um caso funcionalmente equivalente a uma “resistência total” por ausência de outras opções terapêuticas [66]. O próprio conceito “totalmente resistente” encontra-se invariavelmente associado ao conceito “incurável”, o que poderá exercer um efeito negativo tanto nos doentes, como nos prestadores de cuidados de saúde [65].

Evidências recentes sugerem a possibilidade de se definir novas categorias graduais para as diferentes resistências em vez de uma definição única apoiada na “resistência total”. Uma

metanálise recente agrupou 405 doentes com XDR-TB em 4 grupos consoante os padrões de resistências apresentados – XDR (XDR-TB sem resistências adicionais), XDR+sli (XDR com resistência adicional a todos os fármacos injetáveis de segunda linha), XDR+sliG4 (XDR+sli com resistência adicional a mais de um fármaco do grupo 4 da OMS) e XDR+sliG4EZ (XDR+sliG4 com resistência adicional a Z e E) – e verificou que os grupos com resistências adicionais para além das que fazem parte da definição de XDR-TB apresentavam uma menor taxa de sucesso no tratamento (19% no grupo XDR+sliG4EZ em comparação com 43% no grupo XDR) e uma maior proporção de falência terapêutica ou morte ( $\geq 48\%$  em comparação com 35%) [65]. Um outro estudo retrospectivo verificou que o aumento do número de fármacos utilizados num regime terapêutico é um preditor independente da redução do número de mortes [59]. Estes resultados sugerem que a mortalidade associada à tuberculose resistente aumenta gradualmente consoante o número de fármacos a que a estirpe é resistente [34].

Estas limitações devem ser rigorosamente avaliadas para permitir que, a ser considerado necessária, seja construída uma nova definição de forma adequada. Se esta definição for oficializada, deverá condicionar uma diferença significativa nas recomendações, no tratamento e no prognóstico do grupo de doentes incluídos na mesma [66].

### **Perspetiva nacional**

Em Portugal, só a partir da década de 1990 se iniciou a vigilância sistemática da MDR-TB, até essa data eram apenas investigados os casos crónicos e os insucessos terapêuticos. A vigilância é desde então realizada através do sistema de notificação do SVIG-TB que, integrado com o Sistema de Alerta e Resposta Apropriada (SARA), permite o registo de todos os casos notificados pelos laboratórios de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos antibacilares, permitindo uma adequada avaliação da epidemiologia nacional da tuberculose resistente e a formulação de abordagens programáticas eficazes [67]. Em 2000, a Direção-Geral da Saúde (DGS) recomendou a realização sistemática de testes de suscetibilidade farmacológica aos antibacilares de primeira linha para todos os casos com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis*, classificados como novos ou retratamentos [68]. Desde 2008, também por recomendação da DGS, foram introduzidos os testes moleculares para deteção das resistências a R ou R e H diretamente em todas as amostras clínicas, sempre que exista suspeita de MDR-TB [69].

Em 2014 foram notificados 2264 casos de TB, dos quais 2080 foram casos de novo, representando uma taxa de incidência de 20/100000 habitantes, o que equivale a uma redução de 5% da taxa de incidência total entre 2013 e 2014. No entanto, esta taxa demonstrou um ligeiro aumento para os grupos etários acima dos 25 anos; o grupo etário com maior número de casos (39,8%) situou-se entre os 35 e os 54 anos (idade média de 48,5 anos). As regiões do Porto, Lisboa, Setúbal e Algarve apresentaram uma incidência intermédia de tuberculose, entre 20 a 50 casos/100000 habitantes, mas nenhum distrito apresentou alta incidência – superior a 50 casos/100000 habitantes [70].

No mesmo ano, apenas 1174 (51,8%) dos casos de tuberculose foram confirmados por estudo cultural. Destes doentes, a taxa de sucesso no tratamento foi de 82,5%, 2,5% interromperam o tratamento e 11% faleceram no decorrer do mesmo. Foram reportados 23 casos de MDR-TB, representando 2,5% dos casos de tuberculose testados e 1% do total de casos notificados. Dos casos de MDR-TB, 26 % (6 casos) correspondiam a XDR-TB. Os casos de MDR-TB encontraram-se distribuídos entre as regiões Norte, Central e de Lisboa e Vale do Tejo, estando a maioria dos casos nesta última região e 78% dos doentes eram portugueses de nascença. Os casos de XDR-TB apenas ocorreram nas regiões de Lisboa (83% dos casos) e do Centro. Os dados mais recentes quanto ao tratamento dos casos resistentes são de 2012, com 17 dos 22 casos (77,3%) de MDR-TB a completá-lo com sucesso [70].

Já em 2015, a DGS declarou que a proporção de casos confirmados por cultura tem vindo a diminuir, o que potencialmente coloca em risco a qualidade do tratamento prestado, dado que os doentes tratados apenas com base em critérios clínico-radiológicos podem estar a ser sujeitos a um tratamento que não necessitam ou que não é adequado, por ausência da orientação dos testes de suscetibilidade farmacológica [70]. Dentro dos casos de TB com confirmação cultural, os testes de suscetibilidade antibiótica aos antibacilares de 1ª linha foram possíveis em 78,5%, dos quais 10,5% apresentaram resistência à H. Face a estes resultados, a DGS realçou a importância de garantir a obtenção de testes de suscetibilidade antes de se passar para a fase de manutenção do tratamento [70].

Outro aspeto destacado pela DGS é a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença, cujo intervalo permanece grande – tempo médio de 104 dias – apesar dos métodos de diagnóstico disponíveis serem cada vez mais rápidos. Para reduzir este tempo de espera é

necessário aumentar a suspeição nas comunidades de maior risco e melhorar o acesso aos serviços de saúde [70].

## **Conclusão**

A tuberculose permanece um problema atual, representado pela alta taxa de mortalidade e o seu impacto social e económico.

A elevada taxa de resistência atual parece resultar de erros passados como a farmacoterapia em monoterapia ou regimes incompletos, a falta de adesão à terapêutica e a ausência de controlo da qualidade dos fármacos e da sua distribuição regular, particularmente em locais de alta incidência, como os países da Europa de leste, na Índia e em algumas regiões da Ásia Central.

As definições atuais, reconhecidas pela OMS, para os padrões de multirresistência e resistência extensa da TB têm valor operacional comprovado, condicionando diferentes recomendações de diagnóstico, tratamento e consequentemente prognóstico nos grupos de doentes incluídos e demonstraram ser fundamentais na abordagem a essas entidades.

Os recentes relatos de novos padrões de resistência em vários países – Itália, Irão, Índia e África do Sul – têm sido denominados de XXDR e TDR-TB por autores que consideram que estes não se enquadram nas definições atuais.

A evidência atual é controversa, demonstrando por um lado a necessidade de novas definições devido ao pior prognóstico dos novos padrões de resistência e à falência das opções terapêuticas atuais perante os mesmos e, por outro, as limitações associadas às definições propostas até agora com a necessidade de desenvolver novos e melhores testes de suscetibilidade farmacológica; a ausência de consenso quanto aos fármacos que devem ser incluídos, à frequência com que devem ser reavaliados e atualizados, à terminologia mais correta a utilizar e às categorias em que se devem agrupar os padrões de resistência; e a dificuldade em criar definições possíveis de adotar em todos os contextos socioeconómicos.

Esta revisão evidencia que os novos padrões de resistência – XXDR e TDR-TB – constituem um desafio atual que, à semelhança dos padrões já descritos – MDR e XDR-TB –, requerem uma abordagem global conjunta, atempada e apoiada em definições universais. De modo

a chegar a essas definições, torna-se fundamental a recolha de dados estatísticos dos vários programas nacionais de tuberculose acerca da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico desses novos padrões.

Apenas a análise conjunta desses dados, aliada ao contributo da investigação científica permitirá elaborar novas definições com valor operacional a tempo de organizar uma resposta programática eficaz.

Existindo casos de MDR e XDR-TB em Portugal, pode considerar-se que o momento atual é adequado para a prevenção do surgimento de padrões de resistência mais severos através da correção das principais falhas existentes na gestão da TB a nível nacional – reduzida proporção de casos confirmados por diagnóstico cultural e elevado tempo de espera entre início dos sintomas e diagnóstico – e da aprendizagem com os erros e os sucessos das tentativas de controlar a tuberculose resistente nos países onde esta já constitui um problema de maior gravidade.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço à Prof.<sup>a</sup> Dra. Fátima Rodrigues, por aceitar coordenar a realização do presente trabalho e pelas suas orientações. Agradeço também ao Dr. João Costeira, pela sua disponibilidade para partilhar o seu vasto conhecimento na área. Por fim, para a minha colega e companheira Raquel Alves, e para os meus pais e irmãos, deixo um agradecimento especial pelo papel fundamental que tiveram durante o meu percurso académico e pessoal.

## **Referências**

1. World Health Organization (2015) Global Tuberculosis Report 2015. doi: WHO/HTM/TB/2015.22
2. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, et al (2015) WHO's new End TB Strategy. Lancet 385:1799–1801. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0
3. Hayman J (1984) MYCOBACTERIUM ULCERANS: AN INFECTION FROM JURASSIC TIME? Lancet 324:1015–1016. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91110-3
4. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al (2005) Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathog 1:e5. doi: 10.1371/journal.ppat.0010005



5. Cave AJE (1939) The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. *Br J Tuberc* 33:142–152. doi: 10.1016/S0366-0850(39)80016-3
6. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, et al (1997) Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet* 350:1404. doi: 10.1016/S0140-6736(05)65185-9
7. Daniel VS, Daniel TM (1999) Old Testament Biblical References to Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 29:1557–1558. doi: 10.1086/313562
8. Daniel TM (2006) The history of tuberculosis. *Respir Med* 100:1862–1870. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.006
9. Macedo R, Silva AS, Rodrigues IJ, et al (2013) *Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal: relatório 2012*. Lisboa
10. Doetsch RN (1978) Benjamin Marten and his “New Theory of Consumptions”. *Microbiol Rev* 42:521–8.
11. Riva MA (2014) From milk to rifampicin and back again: history of failures and successes in the treatment for tuberculosis. *J Antibiot (Tokyo)* 67:661–665. doi: 10.1038/ja.2014.108
12. Fox W, Sutherland I (1956) A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin, para-aminosalicylic acid, and streptomycin plus para-aminosalicylic acid, in pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 25:221–43. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066751
13. McDermott W (1969) The Story of INH. *J Infect Dis* 119:678–683. doi: 10.1093/infdis/119.6.678
14. Iseman MD (2002) Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J* 20:87S–94s. doi: 10.1183/09031936.02.00309102
15. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF (1973) Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. *Am Rev Respir Dis* 107:177–90. doi: 10.1164/arrd.1973.107.2.177
16. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council (1979) Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: The results up to 24 months. *Tubercle* 60:201–210. doi: 10.1016/0041-3879(79)90001-1
17. World Health Organization (1994) *Tuberculosis as a global emergency*. Geneva
18. Bayer R, Wilkinson D, Bayer R (1995) Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 345:1545–1548. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91090-5
19. World Health Organization (2010) *The Global Plan to Stop TB 2011-2015*.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2006) Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:301–5.
21. Reichman LB (2013) TIMEBOMB revisited 10 years later: can we sustain progress or are we losing the war? [Sir John Crofton Memorial Lecture]. *Int J Tuberc Lung Dis* 17:1377–1382. doi: 10.5588/ijtld.13.0015

22. Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health (2016) Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide For Clinicians, 3rd ed.
23. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, et al (2015) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. McGraw Hill Education
24. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al (2010) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 375:1830–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60410-2
25. Gagneux S (2009) Fitness cost of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 15:66–68. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02685.x
26. Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, et al (1998) Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:324–329.
27. Kobaidze K, Salakaia A, Blumberg HM (2009) Over the Counter Availability of Antituberculosis Drugs in Tbilisi, Georgia in the Setting of a High Prevalence of MDR-TB. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009:1–3. doi: 10.1155/2009/513609
28. World Health Organization (2003) Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes (3rd edition). Geneva
29. Cox HS, Niemann S, Ismailov G, et al (2007) Risk of Acquired Drug Resistance during Short-Course Directly Observed Treatment of Tuberculosis in an Area with High Levels of Drug Resistance. *Clin Infect Dis* 44:1421–1427. doi: 10.1086/517536
30. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML (2015) Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5:a017863. doi: 10.1101/cshperspect.a017863
31. Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH, et al (2007) Natural Ventilation for the Prevention of Airborne Contagion. *PLoS Med* 4:e68. doi: 10.1371/journal.pmed.0040068
32. Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, et al (2009) Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 180:365–370. doi: 10.1164/rccm.200901-0146OC
33. World Health Organization (2013) Definitions and reporting framework for tuberculosis–2013 revision (updated December 2014). Geneva
34. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, et al (2014) Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2:321–338. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70031-1
35. Monedero I, Caminero JA, Bhavaraju R, Sanchez-Montalva A (2016) The changing landscape in drug resistant-tuberculosis: an analysis of recent advances. *Expert Rev Respir Med* 10:603–606. doi: 10.1586/17476348.2016.1164042
36. World Health Organization (2016) WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). Geneva
37. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, et al (2007) First tuberculosis cases in Italy resistant to

- all tested drugs. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull* 12:E070517.1.
38. Wilson JW, Tsukayama DT (2016) Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 91:482–495. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.014
  39. Faustini A (2006) Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 61:158–163. doi: 10.1136/thx.2005.045963
  40. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC (2014) Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol* 6:111. doi: 10.2147/CLEP.S35839
  41. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al (2013) Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 13:529–539. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70030-6
  42. Pooran A, Pieterse E, Davids M, et al (2013) What is the Cost of Diagnosis and Management of Drug Resistant Tuberculosis in South Africa? *PLoS One* 8:e54587. doi: 10.1371/journal.pone.0054587
  43. Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, et al (2012) Totally Drug-Resistant and Extremely Drug-Resistant Tuberculosis: The Same Disease? *Clin Infect Dis* 54:1379–1380. doi: 10.1093/cid/cis128
  44. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al (2007) Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 30:623–626. doi: 10.1183/09031936.00077307
  45. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, et al (2007) Extensively Drug-resistant Tuberculosis, Italy and Germany. *Emerg Infect Dis* 13:780–782. doi: 10.3201/eid1305.070200
  46. World Health Organization (2011) Guidelines for the programmatic management of Multidrug-resistant Tuberculosis 2011 update. Geneva
  47. World Health Organization (2014) Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva
  48. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, et al (2010) Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 182:684–692. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC
  49. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al (2015) High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis* 19:517–524. doi: 10.5588/ijtld.14.0535
  50. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al (2014) High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis* 18:1188–1194. doi: 10.5588/ijtld.13.0075
  51. Nunn AJ, Rusen I, Van Deun A, et al (2014) Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:353. doi: 10.1186/1745-6215-15-353

52. World Health Organization (2016) Global Tuberculosis Report 2016. Geneva
53. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, et al (2014) Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 44:23–63. doi: 10.1183/09031936.00188313
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2006) Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 55:
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008) Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged < 18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to < 13 Years — United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:9.
56. World Health Organization (2012) WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva
57. Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al (2012) Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010. *Bull World Health Organ* 90:111–119D. doi: 10.2471/BLT.11.092585
58. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al (2006) Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 368:1575–1580. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69573-1
59. Dheda K, Shean K, Zumla A, et al (2010) Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:1798–1807. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60492-8
60. Kvasnovsky CL, Cegielski JP, Erasmus R, et al (2011) Extensively Drug-Resistant TB in Eastern Cape, South Africa: High Mortality in HIV-Negative and HIV-Positive Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 57:146–152. doi: 10.1097/QAI.0b013e31821190a3
61. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al (2009) Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli. *Chest* 136:420–425. doi: 10.1378/chest.08-2427
62. Udawadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C (2012) Totally Drug-Resistant Tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 54:579–581. doi: 10.1093/cid/cir889
63. Klopper M, Warren RM, Hayes C, et al (2013) Emergence and Spread of Extensively and Totally Drug-Resistant Tuberculosis, South Africa. *Emerg Infect Dis* 19:449–455. doi: 10.3201/eid1903.120246
64. World Health Organization (2016) Drug-resistant TB: Totally drug-resistant TB FAQ. 1–6.
65. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al (2013) Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 42:169–179. doi: 10.1183/09031936.00136312
66. Cegielski P, Nunn P, Kurbatova E V., et al (2012) Challenges and Controversies in Defining Totally Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 18:e2–e2. doi:

10.3201/eid1811.120526

67. Ribeiro A, Pereira ÁA, Silvestre AM, et al (2012) Manual sobre Doenças Infecciosas, 2nd ed. Permanyer Portugal
68. Direção-Geral da Saúde (2000) Circular Normativa N° 9/DT, Resistência aos Antibióticos em Tuberculose. Portugal
69. Direção-Geral da Saúde (2008) Circular Normativa N° 12/DSCS/PNT, Detecção Rápida da Tuberculose Multirresistente. Portugal
70. Direção-Geral da Saúde (2015) Portugal - Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2015. Lisboa